

4. LE RECENTI RICERCHE E LE NUOVE PROSPETTIVE NELLA PROFILASSI DELLA MALARIA (*).

Se fossi capace di insuperbire, oggi sarei forse scusato considerando il privilegio che mi è concesso di parlare a Voi. Per tanto onore rendo grazie con cuore sincerissimo all'insigne Presidente di questo Congresso, Prof. Rivers.

Considerando il mio proposito di discorrere di quanto l'umanità deve alla Microbiologia per i risultati conseguiti nell'ultimo periodo delle ricerche sulla malaria, nessuno penserà che io tenga in poco conto le scoperte che non trovarono ancora utili applicazioni. Sono consapevole che il paziente lavoro quotidiano del Microbiologo raramente dà frutti immediati e che non di rado arriva il crepuscolo prima che la sua fatica sia finita. Spesso il ricercatore è paragonato a chi scopre il germe di una pianta che per dar frutti copiosi avrà bisogno del lavoro assiduo di più generazioni.

La storia degli studi sull'infezione malarica comprende quattro periodi: il primo, antico, che sembra risalga ad Empedocle di Agrigento; il secondo, che comincia dalla scoperta delle proprietà terapeutiche della corteccia della China; il terzo, che si inizia con la scoperta dei parassiti della malaria; il quarto, recente, comincia venti anni fa, con lo sviluppo delle ricerche chemioterapeutiche e con l'estendersi della malaria indotta a scopo terapeutico.

Alcune ricerche comprese in questo ultimo periodo sono ancora in pieno svolgimento: in questo Congresso abbiamo concluso la prima tappa da cui muoveremo verso il prossimo cammino.

Per questa serie di ricerche mi esprimerò con grande riserbo, quale si conviene quando non si possiede la prova dei fatti od una qualunque dimostrazione ragionata atta a persuadere gli altri.

(*) Rapporto presentato al III Congresso Internazionale di Microbiologia di New York - 6 settembre 1939.

In ogni epoca non mancarono i critici della patologia sperimentale dell'uomo nè fu sempre facile confutarli, per cui mancando la possibilità di studiare i parassiti della malaria umana negli animali, molti problemi rimasero insoluti fino ai giorni nostri.

Ma quando il genio di Wagner-Jauregg rivelò che l'infezione malarica poteva essere utilizzata come mezzo curativo contro le malattie dei centri nervosi di origine luetica, allora assistemmo al rifiorire delle ricerche sulla etiologia, la patologia, la clinica e la terapia della malaria.

Così agli agenti etiologici conosciuti della malaria umana, si aggiunse ben presto un nuovo parassita, il *Plasmodium ovale*, Stephens, 1922 ⁽¹⁾ che James studiò accuratamente in successivi passaggi dall'uomo agli anofeli e viceversa ⁽²⁾.

Nei preparati colorati questo parassita si presenta generalmente con forme compatte, rotonde od ovali, le rosette presentano 8-12 merozoiti, i gametociti sono scarsi, i corpuscoli rossi invasivi, assumono di regola la forma ovale, raggiungono spesso una grandezza che di poco sorpassa quella normale e presentano le granulazioni di Schüffner.

Considerando la morfologia dei vari ceppi di *Plasmodium vivax* provenienti da regioni diverse, noi trovammo che variavano per grandezza, pel numero dei merozoiti, per la proprietà di produrre una differente quantità di gametociti, per la resistenza al trattamento curativo, e che tali caratteri permanevano passando il parassita dall'uomo all'anofele e viceversa. Così il ceppo di *Plasmodium vivax* Madagascar, usato da James per la malaria indotta, si presentava in ogni stadio di sviluppo più piccolo di un ceppo di *Plasmodium vivax* dell'Italia del Sud. A sua volta il ceppo italiano produceva di regola minor numero di gametociti del ceppo del Madagascar.

Si può pertanto dedurre che esistono numerose varietà di *Plasmodium vivax* e che si passa per una serie di forme intermedie dal ceppo italiano al *Plasmodium ovale*. La natura ha gli stessi nostri difetti ed erra come noi seguendo le stesse leggi: i grandi errori sono molto meno frequenti degli errori medi, per cui le mutazioni ereditarie estreme del tipo specifico normale sono sempre meno numerose dei gradi intermedi.

Siccome l'evoluzione di ogni specie procede per tentativi, così assistiamo ad un continuo fare e disfare; le mutazioni ereditarie avvengono senza direzione e possono risultare utili o dannose alla specie: se sono dannose la selezione le sopprime, se sono utili le estende. Da ciò si deduce

il fatto fondamentale che la stabilità delle specie viventi è soltanto relativa.

Nel caso nostro le varietà che hanno maggiore probabilità di sopravvivere saranno quelle dotate delle proprietà di produrre un maggior numero di gametociti, per cui non è verosimile che possa a lungo persistere in natura una varietà, come il *Plasmodium ovale*, caratterizzato dalla scarsa capacità di produrre elementi sessuati.

Concordi osservazioni dimostrarono poi che il *Plasmodium vivax*, passato da uomo ad uomo senza alternati passaggi negli anofeli, va incontro a modificazioni morfologiche e biologiche a carattere ereditario; sopra tutto diminuisce la grandezza del parassita, il numero dei merozoiti e quello dei gametociti. Così il *Plasmodium vivax* usato da Wagner-Jauregg nella malaria indotta, ha perduto la proprietà di produrre gametociti e presenta caratteri morfologici che lo avvicinano al *Plasmodium ovale*. Un altro ceppo di *Plasmodium vivax* che io passai ripetutamente nei paralitici senza il tramite delle zanzare, aveva assunto i caratteri del *Plasmodium ovale* (3).

Anche i parassiti vanno dunque incontro alla vecchiaia ed alla morte, ed il prolungato ripetersi di generazioni asessuate induce nei parassiti malarici la comparsa di caratteri ereditari che precludono la loro fine.

È presumibile che anche il lungo succedersi di generazioni asessuate nello stesso organismo e le reciproche reazioni immunitarie determinino le stesse mutazioni ereditarie sopra tutto nelle varietà tropicali di *Plasmodium vivax*, a cagione della cronicità delle infezioni cui danno luogo.

Praticamente noi consideriamo ancora tre sole specie di parassiti: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium immaculatum* ed estendiamo le ricerche, soprattutto nelle regioni etiopiche, alle varietà morfologiche derivanti da ciascuna specie.

Qualche volta le differenze biologiche fra le varietà di una stessa specie prevalgono su quelle morfologiche che sono assenti, almeno apparentemente, o sono così tenui da indurre a pensare che siamo appena di fronte a varietà in formazione. Fra queste varietà dobbiamo considerare il *Plasmodium immaculatum* delle regioni tropicali e quello delle regioni sub-tropicali.

Robert Koch aveva rilevato che le febbri tropicali propriamente dette non differivano per caratteri essenziali dalle febbri estivo-autunnali descritte dai malariologi italiani (4).

Nei riguardi della morfologia dei parassiti non osservò evidenti differenze da consentire la separazione della specie in due varietà, ma nei riguardi biologici osservò che i ceppi tropicali di *Plasmodium immaculatum* cedevano facilmente alla Chinina, mentre i ceppi italiani mostravano una singolare resistenza.

Tali osservazioni venivano confermate da numerosi ricercatori e dai miei collaboratori.

Per quali cause i parassiti appartenenti alla stessa specie reagiscono in modo differente alla Chinina nelle differenti regioni?

Noi sappiamo dalla botanica che ogni specie ha un centro di origine o centro genetico in cui si nota una eccezionale concentrazione di varietà ed una maggior ricchezza di caratteri; man mano che ci allontaniamo dal centro genetico di dispersione della specie, assistiamo ad una diminuzione delle forme sistematiche e ad un impoverimento dei caratteri del loro patrimonio genetico. Queste leggi, che regolano la distribuzione delle piante spontanee e coltivate, hanno indubbiamente un valore biologico universale (6). Si ritiene che le regioni tropicali — probabilmente la regione etiopica — siano il centro genetico di dispersione dei parassiti malarici e quivi probabilmente, estendendo le indagini, troveremo una maggiore ricchezza di varietà delle tre specie conosciute. Da questo centro genetico ogni varietà ha subito una grande dispersione che ha portato all'isolamento geografico delle varietà più adatte ad un'area determinata. Ne deriva che nelle regioni sub-tropicali in cui la trasmissione della malaria subisce una sosta annua di sette mesi, non poteva sopravvivere la varietà tropicale di *Plasmodium immaculatum* che non recidiva, oppure solo raramente, entro i primi 2-3 mesi dall'attacco primario. Si può pertanto concludere che man mano che ci allontaniamo dal centro di dispersione del *Plasmodium immaculatum* troveremo una vasta area periferica che si estende alle regioni sub-tropicali in cui non può diffondersi che la varietà di *Plasmodium immaculatum* resistente al trattamento con Chinina per almeno sette mesi.

Considerando ciò abbiamo studiato due schemi curativi: uno per le regioni sub-tropicali ed uno per quelle tropicali.

È una caratteristica del pensiero umano di precorrere i limiti del sapere e di intuire sovente il vero prima che la ricerca e l'esperienza ne diano una dimostrazione sicura. Così James per lunghi anni sostenne che i plasmodi dovevano avere una fase di sviluppo nelle cellule del sistema

reticolo-endoteliale, dove i parassiti potevano permanere a lungo e fuoriuscire ad intervalli per dar luogo alle recidive. Golgi aveva già intuito la possibilità di un ciclo eso-eritrocitico dei parassiti della malaria umana ma non potè darne una sicura dimostrazione. Finchè Huff (1930) osservò che il *Plasmodium elongatum*, da lui scoperto aveva uno stadio di sviluppo nelle cellule progenitrici del sangue, che in successive ricerche descrisse con maggior precisione. Successivamente venne descritto uno stadio di sviluppo endoteliale per altri parassiti della malaria aviaria, (*Plasmodium relictum*, *Plasmodium gallinaceum*, *Plasmodium cathemerium*, *Plasmodium circumflexum*), ed è verosimile che altre specie di parassiti aviari conservino in diverso grado la proprietà di svilupparsi nei tessuti.

Studiando nei passerii lo sviluppo del *P. praecox* (*relictum*), durante lo stadio cronico dell'infezione si osservano recidive parassitarie e l'infezione dei *culex* senza riscontrare lo sviluppo del parassita nelle cellule del sistema reticolo endoteliale.

Si può quindi dedurre che lo sviluppo dei plasmodi aviari nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale rappresenta un ricordo ancestrale più importante per la filogenesi che per l'esistenza di questi parassiti; si tratta cioè di un relitto di un carattere primitivo anteriore alla differenziazione di un intero gruppo di specie affini.

Questi ritorni al primitivo ciclo di sviluppo sono più comuni nei plasmodi degli animali aventi globuli rossi nucleati che nei plasmodi degli animali aventi globuli rossi senza nuclei. Difatti non ho ancora riscontrato forme apigmentate nelle infezioni della scimmia da *Plasmodium knowlesi* e nella malaria dell'uomo, nè altri ha dato una dimostrazione non criticabile dell'esistenza di un ciclo di sviluppo di questi parassiti nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze non possiamo mettere in rapporto le recidive delle febbri malariche con lo sviluppo dei parassiti nelle cellule dei tessuti. Avendo splenectomizzato un *Macacus rhesus*, in cui l'infezione era latente da due anni, trovammo la milza piena di pigmento come nelle scimmie morte dopo una prolungata infezione. Evidentemente in questi due anni si svolgeva regolarmente il ciclo endo-eritrocitico, mantenuto entro limiti così tenui dalle reazioni immunitarie dell'organismo, da non rendere manifesti i parassiti nel sangue periferico coi nostri mezzi di indagine.

Le recidive a lunga scadenza possono quindi trovare in questa osservazione una soddisfacente spiegazione, già prospettata da Bignami.

Quando l'uso della Chinina era meno diffuso, ho osservato numerosi casi di cachessia malarica che rappresenta lo stadio più avanzato del deperimento organico prodotto da infezioni malariche pregresse. In questi casi le cellule reticolo-endoteliali dopo aver fagocitato detriti di parassiti e pigmento, cadono in necrosi: dapprima si rigonfiano, si arrotondano, poi si distaccano e passano negli spazi sanguigni, che prima rivestivano, col carico assorbito che appare più o meno alterato. Gli spazi vuoti lasciati da queste cellule vengono riempiti con grande rapidità da cellule giovani che debbono supplire alla funzione di quelle danneggiate, ma anche le cellule neoformate si infarciscono rapidamente di pigmento e di detriti di parassiti ed a loro volta cadono in necrosi. All'iperplasia del sistema reticolo-endoteliale — che non raggiunge il suo scopo a cagione della continua distruzione dei suoi elementi — si accompagna una diminuita formazione sanguigna: si ha cioè un'anemia a tipo aplastico.

È presumibile che in questo stadio della malattia, che non è più influenzato dalla Chinina, si abbia lo sviluppo di schizonti nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale in conseguenza della minorata funzione fagocitaria.

Estese ricerche sull'immunità nella malaria venivano compiute nello stesso periodo di tempo in cui le scoperte di Aschoff nobilitavano la funzione del tessuto connettivo, che dal semplice rango di tessuto di sostegno assumeva l'importanza di un sistema digestivo, diffuso in tutto l'organismo, a cui è affidata la nutrizione dei tessuti e la loro integrità. L'immunità è quindi connessa con questo sistema cellulare ammassato in grande quantità nella milza e nel fegato e ad esso spetta il compito di produrre gli anticorpi che si trovano presenti nel siero degli animali immunizzati e di detergere il letto vasale dalle scorie che si producono durante i processi infettivi. L'organismo reagisce quindi all'introduzione di antigeni secondo leggi costanti per cui l'organismo diviene in grado di assimilare e di eliminare le sostanze introdotte pre via enterale o parenterale. Tali anticorpi sono presenti nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale ove vengono prodotti, e negli umori che le circondano, per cui l'immunità cellulare e umorale sono l'espressione di uno stesso fenomeno e non possono sussistere indipendentemente.

Siccome nell'infezione malarica la fagocitosi rappresenta uno dei fenomeni più appariscenti, così alcuni considerarono l'immunità un puro fenomeno fagocitario, semplificando artificiosamente un fatto che le ricerche sulla immunità antibatterica avevano già rivelato di natura assai complessa.

Recentemente fu dimostrato che nelle infezioni da plasmodi compaiono nel sangue gli stessi anticorpi che si osservano nelle infezioni batteriche, [precipitine (⁶), agglutinine (⁷) (⁸), sostanze parassiticide (⁹)], per cui dobbiamo concludere che anche nelle infezioni protozoarie immunità cellulare ed immunità umorale sono due fenomeni affini che si svolgono contemporaneamente e conducono ugualmente alla disintegrazione dei parassiti ma in sede diversa: negli umori e nelle cellule.

Dobbiamo però considerare che i protozoi sono organismi costituiti da una sola cellula che adempie a tutte le funzioni della vita compresa quella di produrre reazioni protettive, che nei metazoi sono affidate a gruppi cellulari definiti. I protozoi possono quindi diventare resistenti alle sostanze tossiche con cui vengono a contatto o produrre fermenti difensivi: così i tripanosomi diventano resistenti all'arsenico perchè acquistano la proprietà di non assorbire il medicamento, allo stesso modo che l'uomo si abitua a questo veleno perchè l'epitelio intestinale diviene inadatto ad assorbirlo. A loro volta i parassiti possono immunizzarsi contro l'azione degli anticorpi disintegrativi prodotti dalla reazione dell'organismo infetto. Da ciò dipendono le recidive e la difficoltà di dimostrare sostanze protettive nel siero del sangue dei malarici perchè si formano tanti anticorpi quanti sono i ceppi di recidiva. Tuttavia è stato possibile dimostrare la presenza di anticorpi che spiegano un'efficace azione terapeutica nel sangue di malati cronici di terzana benigna (Kauders; Weimann) e nelle infezioni croniche da *Plasmodium knowlesi* (Coggeshall and Kumm; Mosna). È prevedibile che cospicue quantità di immunsieri possano spiegare benefici effetti terapeutici negli attacchi perniciosi quando appaiono ribelli ad ogni intervento curativo.

Partendo dalle ricerche che ho riassunto, Schilling sta studiando a Roma nell'Istituto di Sanità Pubblica la possibilità di vaccinare l'uomo contro l'infezione malarica inoculando un numero determinato di sporozoi atti a stimolare gli organi di difesa senza produrre manifestazioni cliniche. Si tratta, cioè, di dosare l'infezione in modo che non sia nociva per l'uomo, come procediamo in tutti i nostri metodi artificiali di immu-

nizzazione. Pur riconoscendo che il compito che Schilling si è assunto è molto arduo, tuttavia seguiamo con fiducia la sua grande fatica.

Considerando che i tripanosomi divengono resistenti all'arsenico e trasmettono questo carattere alle generazioni successive nell'ospite vertebrato e nella mosca *Tsé-tsé*, si pensò all'esistenza di ceppi di parassiti malarici resistenti alla chinina che nessuno potè mai dimostrare e che la mia esperienza porta ad escludere. Per cui la presunzione che quotidiane somministrazioni di chinina determinino la formazione di ceppi di parassiti resistenti alla chinina non trova alcun appoggio nelle cognizioni fin ora acquistate.

Le recenti ricerche epidemiologiche e quelle sui paralitici hanno dimostrato che nei malarici si sviluppa un cospicuo grado di immunità, per cui nelle aree iperendemiche del bacino del Mediterraneo troviamo nei gruppi di età superiori ai dieci anni una forte popolazione che non è più soggetta ad attacchi malarici. Sappiamo poi che somministrando 40 cg. di chinina oppure 5 cg. di atebрина al giorno, evitiamo i fenomeni clinici, ma non evitiamo l'infezione malarica che si svolge silenziosa eccitando le reazioni protettive dell'organismo. Ora considerando che i comuni processi di vaccinazione con virus attenuati rappresentano infezioni dosate in modo da eccitare i processi immunitari nell'organismo senza dar luogo a dannose manifestazioni cliniche, ne deriva che la somministrazione di tenui dosi di chinina o di atebрина rappresentano un *mezzo di vaccinazione antimalarica* poichè permettono di conseguire nella prima età quell'immunità senza rischio a cui tendono i comuni processi di immunizzazione. Con questo intento dovremo quindi diffondere l'uso di piccole dosi di prodotti antimalarici nella prima infanzia fino ai dieci anni, ovunque non si possa agire con misure radicali contro il vettore dei parassiti malarici o contro la fase sessuata. Preciserò le dosi in altra comunicazione.

La millenaria fatica dell'uomo, diretta a dominare i fenomeni naturali avversi alla sua esistenza, lo condussero qualche volta a scoprire empiricamente qualche rimedio utile contro le malattie che lo affliggevano. Così gli indigeni del Perù scoprirono le virtù terapeutiche della corteccia della china, che per qualche secolo rimase il solo rimedio contro la malaria. Ma nel mondo si producono solo 600 tonnellate all'anno di chinina ed io ho calcolato che la sola India Britannica richiederebbe per un trattamento curativo e profilattico adeguato circa 2.500 tonnellate di chinina. Si aggiunga che il prezzo della chinina costituisce un ostacolo

alla sua diffusione nè si potrà molto ridurre perchè l'agricoltore non coltiva senza tornaconto l'albero della china.

I Microbiologi hanno poi messo in evidenza che la chinina non attacca i gametociti di *Plasmodium immaculatum* e che perciò è impossibile sopprimere la sorgente dell'infezione che costituisce la base del metodo profilattico raccomandato da Koch. Le pazienti ricerche dei microbiologi additavano in tal modo alla chemioterapia nuove mète da raggiungere: produrre un medicamento in grande quantità, a buon mercato, che attaccasse contemporaneamente sporozoi, schizonti e gametociti.

La scoperta di Ehrlich e Guttman (1891), dell'efficacia terapeutica del bleu di metilene e di alcuni prodotti arsenicali che esercitavano una indubbia azione curativa sulla malaria, delineava la possibilità per la chemioterapia di scoprire nuovi e più efficaci prodotti contro la malaria.

Ma siccome le nostre conoscenze fra costituzione chimica ed attività terapeutica sono ancora oggi molto limitate, ne derivò che il chimico nella ricerca di prodotti antimalarici non poteva liberarsi da un tipo di lavoro empirico. Era quindi necessario che i microbiologi studiassero i testi necessari al saggio in serie dei prodotti che risultavano dalle quotidiane ricerche dei chimici, che procedevano per tentativi in varie direzioni. Senza di ciò la chemioterapia sarebbe stata cieca e non avrebbe potuto procedere nel suo cammino.

Precedenti ricerche (Koppanaris, Marks, Sergent, Giemsa), avevano dimostrato che i prodotti che agivano contro i parassiti della malaria umana — eccettuati quelli arsenicali — agivano anche contro i parassiti della malaria aviaria, per cui fu possibile a Roehl di elaborare il suo metodo di controllo dei prodotti antimalarici, che segnò l'inizio di fruttuose ricerche nel campo della chemioterapia (1°).

Si deve al lavoro concorde dei chimici e dei biologi se in dieci anni la terapia e la profilassi della malaria hanno potuto giovare di tre nuovi prodotti: l'Atebrina, la Plasmochina e la Certuna. Il rapido cammino percorso dalla chemioterapia lascia intuire che si arriverà ben presto molto più lontano.

Le nostre ricerche permisero poi di conoscere meglio l'azione di questi medicinali sui parassiti, ciò che consentirà l'elaborazione di nuovi testi di cui si gioverà la chemioterapia.

Considerando che la chinina esplicava una scarsa azione in vitro contro i parassiti malarici, si pensò ad una cooperazione sconosciuta e com-

plicata da parte dell'organismo umano. Indubbiamente si deve all'organismo quel complesso di reazioni protettive che determinano la guarigione e da lui dipende la velocità di eliminazione dei medicinali, ma la loro azione si esplica direttamente sui parassiti (¹¹).

Potremmo dimostrare che i medicinali antimalarici agiscono in modo crescente col progredire dello sviluppo dei parassiti nei globuli rossi e che le forme più sensibili all'azione dei medicinali sono quelle in cui si inizia la scissione della cromatina. Compiuta la suddivisione della cromatina e cominciate le trasformazioni che caratterizzano il processo di sporulazione, i medicinali spiegano una minore efficacia. Da ciò si deduce che si dovrà somministrare il medicamento sopra tutto dopo 24 ore dall'inizio dell'attacco febbrile.

Lo studio dei medicinali antimalarici ci ha poi rilevato che non solo attaccavano di preferenza un determinato stadio di sviluppo del parassita, ma che attaccavano determinate unità del nucleo del parassita (¹²).

Come è noto, il nucleo delle cellule germinali è costituito da numerose unità alcune delle quali presiedono alla vita vegetativa ed altre, che hanno ricevuto il nome di *geni*, trasmettono alle generazioni successive la struttura e le funzioni proprie della specie.

Somministrando cg. 6 di Certuna ed applicando gli anofeli 12 ore dopo, si osserva che le oocisti non arrivano a maturazione e dalla forma e dalle dimensioni che presentano si può dedurre che lo sviluppo si arresta dopo 72 ore. Ne deriva la deduzione che il medicamento nelle prime 12 ore non arriva a distruggere tutti i *geni* maschili e femminili, per cui la fecondazione è possibile, ma l'amfionte è vitale soltanto nel primo periodo fino al momento in cui abbandona la cavità dell'intestino medio ed arriva sotto la membrana elastico-muscolare.

La genetica ci ha rivelato in questi ultimi anni che esistono nelle cellule maschili e femminili destinate alla fecondazione, particolari *geni* che agiscono subito sul prodotto della fecondazione ed altri *geni* che agiscono sullo sviluppo qualche tempo dopo. Se questi ultimi *geni* vengono alterati, lo sviluppo cessa nel periodo in cui dovrebbe manifestarsi la loro influenza e l'individuo muore. Un caso notevole di questo genere si riscontra nelle piante in cui alle volte mancano i *geni* richiesti per la formazione della clorofilla, ma siccome la clorofilla è indispensabile per elaborare gli idrati di carbonio necessari allo sviluppo delle piante, così gli individui che sono privi di questi *geni* possono svilupparsi soltanto

fino allo stadio in cui la nutrizione si compie a spese delle sostanze raccolte nel seme.

Ora l'amfionte dei parassiti malarici si sviluppa in due periodi dif-

NUMERO DEI CASI DI MALARIA RIFERITI A 1000 ABITANTI

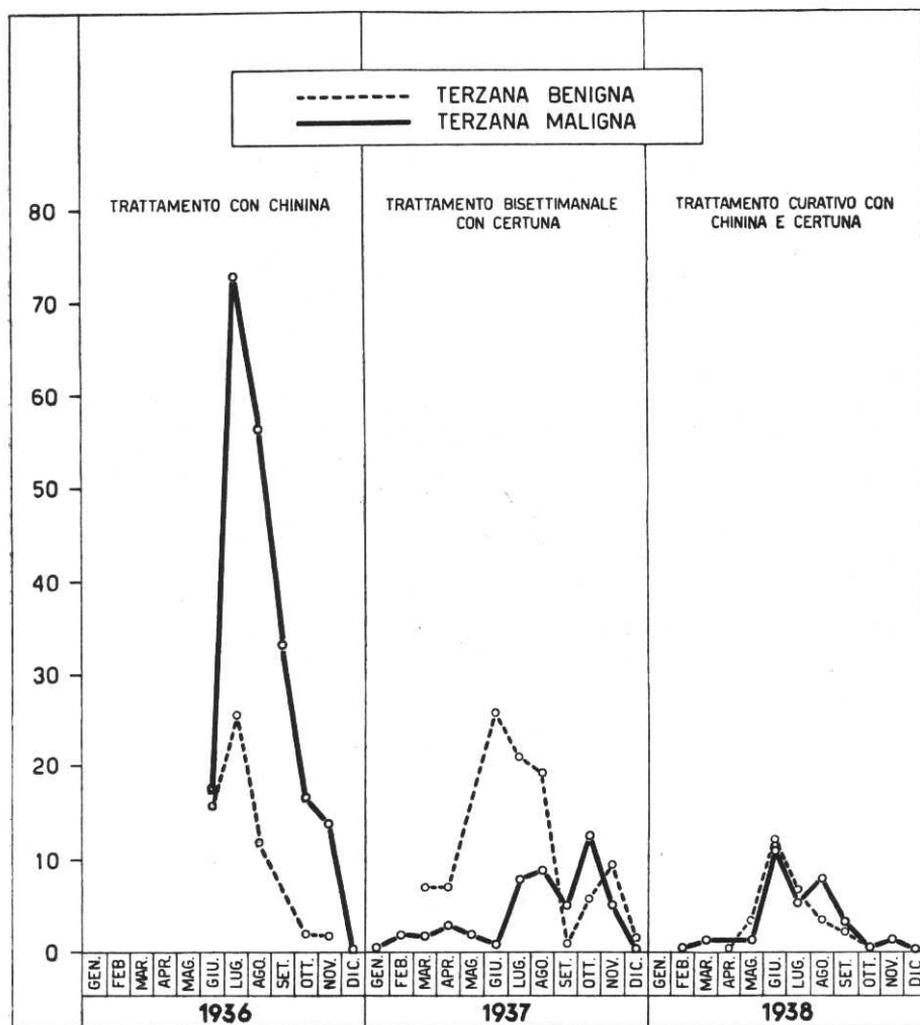


FIG. 1.

ferenti: il primo libero entro il lume dell'intestino ed il secondo nello spessore della tunica elastico-muscolare. Quando la digestione del sangue nell'intestino medio è avanzata, l'ocinete comincia a penetrare fra le cellule epiteliali dell'intestino medio e dopo 48 ore lo troviamo nello spessore della membrana elastico-muscolare; quivi comincia ad arroton-

darsi e dopo 72 ore lo troviamo ancora di forma ovalare. È in questo secondo periodo che cessa lo sviluppo degli amfionti malarici provenienti da gametociti che hanno subito l'azione della Certuna per 12 ore.

Facendo invece pungere lo stesso gruppo di portatori di gametociti 24 ore dopo la somministrazione di cg. 6 di Certuna, non si osserva alcuno sviluppo di oocisti; però, osservando i gametociti a fresco, si nota



FIG. 2.

che i gametociti sono ancora viventi come denota la loro facoltà di arrotondarsi, che rappresenta il primo periodo della loro maturazione. Si arriva alla conclusione interessante che il medicamento colpisce dapprima i *geni* che presiedono allo sviluppo dell'amfionte, successivamente i *geni* che determinano la fecondazione e da ultimo le unità nucleari che presiedono alla vita vegetativa.

La stessa dose di Certuna paralizza poi l'attività genetica dei gametociti di *Plasmodium vivax* per 24 ore; dopo questo periodo di tempo i gametociti riescono ad eliminare il medicamento ed a riprendere la normale vitalità.

Queste ricerche rivelarono la possibilità di testi più precisi di quelli conosciuti ed illuminarono le difficoltà di cui è irta la strada che dovrà percorrere il chemioterapista.

Estendendo le ricerche nel campo pratico somministravi il medicamento due volte la settimana all'intera popolazione di un villaggio che conta circa 1000 abitanti; vedemmo allora scomparire la terzana maligna e per la prima volta il metodo profilattico preconizzato da Koch trovava la sua pratica ed innocua applicazione. (Fig. 1).

L'anno successivo fu limitato il trattamento con Certuna addizionata

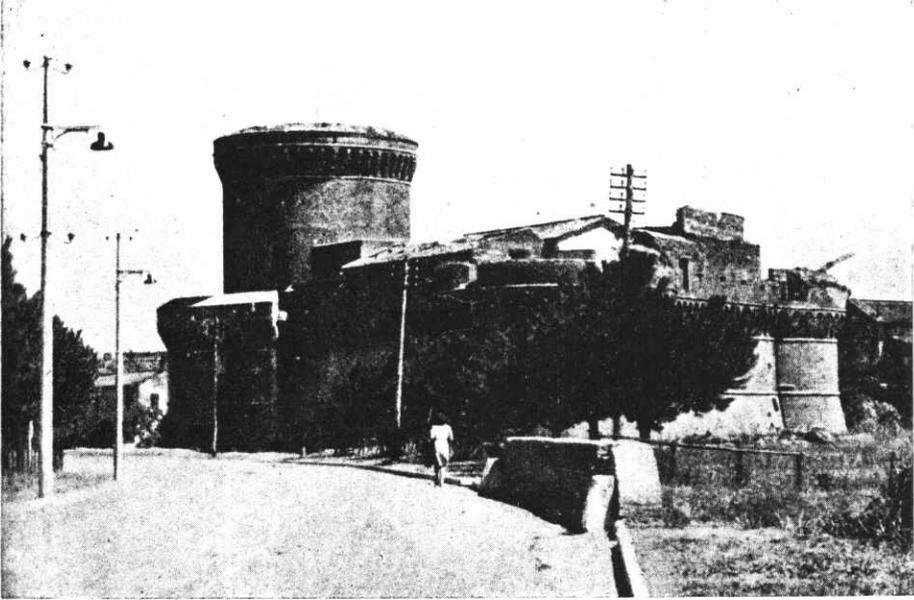


FIG. 3.

a dosi curative di chinina ai soli malarici che presentavano manifestazioni cliniche o parassitarie e contro ogni mia previsione, la malaria continuò la sua discesa. Tenterò di dare una dimostrazione ragionata di questo fatto importantissimo.

Osservando che ogni specie animale o vegetale lancia ogni anno nel mondo un numero di germi assai superiore a quello che potrà svilupparsi, si pensò che la natura fosse eccessivamente prodiga. Chi consideri invece le difficoltà che incontra ogni germe per svilupparsi, perchè, come dice la Bibbia, *molti semi cadranno su terreno cattivo e solo alcuni troveranno il luogo propizio*, ne deriva la conclusione che la natura è previdente, non prodiga, e che produce il numero di germi sufficiente per il mantenimento della specie nelle condizioni naturali.

Ora noi sappiamo che l'eliminazione di una grande quantità di in-

dividui appartenenti ad una data specie, che si verifichi una volta tanto o ad intervalli sufficientemente lunghi, non turba in modo permanente l'equilibrio biologico. Ma se l'uomo con la sua intelligenza aumenta ogni anno il numero dei germi che naturalmente vanno perduti, è possibile creare ad una data specie un danno che si renderà di anno in anno più sensibile.



FIG. 4.

Come ho già detto, le regioni subtropicali rappresentano la zona periferica dell'area di diffusione del *Plasmodium immaculatum*, dove può sopravvivere solo la varietà capace di recidivare dopo 7 mesi quando sia presente un numero cospicuo di anofeli appartenenti a specie particolarmente androfile. In quest'area, trattando i malarici con un'associazione di medicinali che curano l'attacco e sterilizzano i gametociti, è possibile cagionare un danno considerevole alla trasmissione del *Plasmodium immaculatum* ed ottenere un sorprendente risultato profilattico, che le nostre precedenti deduzioni non avevano preveduto.

La profilassi medicamentosa della malaria sta forse per entrare in una fase che sarà decisiva per lo sviluppo ed il benessere di vasti settori dell'umanità.

Ed ora permettetemi di finire con un ricordo che mi riconduce alla mia Patria, che nella millenaria lotta contro la malaria registrò le più dolorose sconfitte e le più insigni vittorie.

Scendendo da Roma verso il mare, incontriamo le grandi rovine di Ostia Romana, distrutta dalla malaria sul finire dell'epoca imperiale; accanto sorgono le rovine di Ostia Medioevale, costruita dieci secoli dopo e subito distrutta dalla stessa infezione. Ora in quell'area che la malaria omicida seminò di rovine, è sorta la nuova Ostia, costruita sulle basi della Microbiologia. Questa nuova città che rimarrà nei secoli futuri, testimonia la vittoria della Scienza contro il male e ricorda la fatica dei microbiologi di tutto il mondo: di quelli morti, di quelli assenti, di Voi presenti.

RIASSUNTO

L'A. riassume ed interpreta le più recenti scoperte sulla malaria; riconosce l'esistenza delle tre specie classiche dei parassiti malarici: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium immaculatum* e la possibile esistenza di varietà, soprattutto nelle regioni tropicali, che rappresenterebbero il centro di dispersione delle specie suddette. Considera lo sviluppo esoeritrocitico di alcune specie di plasmodi come un relitto di un carattere primitivo, anteriore alla differenziazione di un intero gruppo di specie affini.

Per quanto riguarda le reazioni protettive nelle infezioni protozoarie l'A. conclude che immunità cellulare ed immunità umorale sono due fenomeni affini che si svolgono contemporaneamente e conducono ugualmente alla disintegrazione dei parassiti in sede diverse, cioè negli umori e nelle cellule. Dopo aver riassunto i concetti fondamentali della chemioterapia nella malaria, ritiene che la profilassi medicamentosa della malaria stia forse per entrare in una fase che sarà decisiva per lo sviluppo ed il benessere dell'umanità.

SUMMARIUM

Auctor paucis repetit atque interpretatur quae de malaria inventa nuper et reperta sunt: parasitorum, qui malaricum gignunt morbum, species primarias tres; scilicet *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. immaculatum*, agnoscit ille quidem, verum suspicatur fieri posse ut aerum complures inveniantur varietates, in tropicalibus maxime terris, unde primitus ortae ac disseminatae videntur. Quin etiam nonnullorum plasmodiorum auctum esoerythrocyticum putat nescioquod esse relictum primarii cuius-

dam characteris, qui fuerit ante quam eiusdem ordinis species diversae inter se esse coepissent.

Quod attinet autem ad reactiones in protozoariis infectionibus protectivas, A. contendit immunitatem cellularem et inmanitatem umoralem res esse quae simul procedant pariterque — quamvis diversis sedibus — efficiant ut parasiti pars in cellulis, pars in umoribus disintegrentur. Idem, postquam breviter exposuit doctrinae capita ad malariae chymiotherapiam pertinentia, censet fore ut medicamentosa adversus hunc morbum prophylaxis largiter quam primum ad humani generis sanitatem conferat ac felicitatem.

Roma. — Istituto di Sanità Publica - Laboratorio di Malariologia.

BIBLIOGRAFIA

(¹) I. W. W. STEPHENS, « A new malarial parasite of man », Ann. Trop. Med. & Parasit., XVI, [4], 383-388 (1922).

(²) S. P. JAMES, W. D. NICOL & P. G. SHUTE, « Plasmodium ovale Stephens: Passage of the parasites through mosquitoes and successful transmission by their bites », Ann. Trop. Med. & Parasit., XXIV, [2], 139-145 (1932); Id. Id., « Plasmodium ovale Stephens 1922 », Parasit., XXV, [1], 87-95 (1933)

(³) A. MISSIROLI e R. SINISCALCHI, « Sulle modificazioni morfologiche e biologiche dei parassiti malarigeni nei trapianti interumani », Riv. di Malariol., VIII, [3], 251-259 (1929).

(⁴) R. KOCH, « Berichte des Geh. Prof. Dr. R. Koch über die Ergebnisse seiner Forschungen in Deutsch-Ostafrika », Erster Bericht über die Tätigkeit der Malaria-expedition. - « Ergebnisse der wissenschaftlichen Expedition des Geh. Prof. Dr. Koch nach Italien zur Forschung der Malaria », Gesammelte Werke von Robert Koch, pp. 307-325, 389-396, 344-347 (1898-1899).

(⁵) CHIARUGI, « L'eredità in Patologia vegetale », Relaz. IV Congresso intern. Patologia Comparata, Roma, Maggio 1939, I, p. 155.

(⁶) R. ROW, « Precipitin test in malaria sera », Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 24, 623 (1931).

(⁷) M. D. EATON, « The agglutination of Plasmodium knowlesi by immune serum », Jl. Exp. Med., 67, 623 (1931).

(⁸) J. C. SOMOGYI, « Agglutination of Plasmodium knowlesi by serum of chronically infected monkeys », Riv. di Parassit., 3, 2, 154 (1939).

(⁹) H. NEUMANN, « Der Nachweis des parasitiziden Antikörpers bei der Malaria des Menschen », Riv. di Malariol., 12, 318-334 (1933).

(¹⁰) V. ROEHL, « Die Wirkung des Plasmochin auf die Vogel Malaria », Beih. zum Arch. F. Schiffs-u. Tropenhyg., 30, 3, 11 (1926).

(¹¹) W. YORKE, « Contribution au côté biologique de la chimiotherapie », Suppl. Riv. di Malariol., 14, 53-71 (1934).

(¹²) W. SCHULEMANN, « Die Wirkung der synthetisch dargestellten gegen Malaria wirksamen Arzneistoffe », Suppl. Riv. di Malariol., 14, 33-50 (1934).